

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

NEOPLASIAS PAPILARES MUCINOSAS INTRADUCTAIS DO PÂNCREAS

Nicole Ashley Fernandes

M

2018



NEOPLASIAS PAPILARES MUCINOSAS INTRADUCTAIS DO PÂNCREAS

Nicole Ashley Fernandes
mim12155@icbas.up.pt

Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Artigo de Revisão Bibliográfica

Orientadora: Mestre Donzília da Conceição Sousa da Silva, Assistente Graduada da Unidade Hépato-biliar e Pancreática do Centro Hospitalar do Porto, Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Junho 2018



Nicole Ashley Fernandes



Dr.ª Donzília Sousa Silva

Data de Entrega: 01/06/2018

RESUMO

As neoplasias papilares mucinosas intraductais surgiram como as neoplasias císticas mucinosas mais comuns do pâncreas e representam uma entidade clínica relevante. Os avanços tecnológicos e o uso generalizado de métodos imagiológicos de diagnóstico conduziram ao aumento significativo na sua detecção.

As neoplasias papilares mucinosas intraductais do pâncreas são consideradas lesões pré-malignas e caracterizam-se pelo crescimento papilar do epitélio ductal com elevada produção de mucina que condiciona dilatação cística segmentar ou difusa do canal pancreático principal e/ou dos seus ramos. Estas células epiteliais podem ser de quatro subtipos histológicos diferentes: gástrico, intestinal, pancreatobiliar ou oncocítico.

A etiopatogenia destas lesões ainda não é totalmente conhecida, todavia tem-se verificado recentemente um crescente esforço em conhecer e aprofundar a sua biologia molecular, assim como em identificar os seus principais fatores de risco. A principal preocupação acerca destas lesões benignas é o amplo potencial de transformação maligna desde lesões indolentes de baixo risco até lesões com alta incidência de degenerescência maligna.

Usualmente são lesões assintomáticas e, quando cursam com sintomas, estes são vagos e inespecíficos. A sua detecção é, frequentemente, incidental. O diagnóstico assenta em modalidades imagiológicas ou técnicas invasivas com análise do fluido ou tecido cístico.

O tratamento baseia-se em consensos internacionais, porém estas provêm da análise de dados retrospectivos preexistentes e, portanto, existe um viés de seleção. Apesar dos esforços na melhoria da abordagem destas lesões, ainda persiste o problema do excesso de tratamento. Como opções terapêuticas encontram-se a resseção cirúrgica ou a abordagem conservadora com monitorização regular.

Como um tema em contínua evolução, a presente revisão bibliográfica tem como objetivo fundamental a recolha e a sistematização de dados recentes da literatura sobre os principais aspetos referentes às neoplasias papilares mucinosas intraductais do pâncreas.

Para a sua realização foi efetuada uma pesquisa de vários artigos científicos relacionados com a temática na base de dados *Pubmed*, selecionados pela sua relevância clínica, determinada após a leitura dos resumos. A pesquisa foi realizada entre os meses de outubro de 2017 e abril de 2018. A data de publicação dos artigos utilizados esteve limitada aos últimos 5 anos e às línguas portuguesa e inglesa.

Palavras-chave (*MeSH do Index Medicus*): pancreatic neoplasms, intraductal papillary mucinous neoplasms, pancreas cystic neoplasms.

ABSTRACT

Intraductal papillary mucinous neoplasms have emerged as the most common mucinous cystic neoplasms of the pancreas and represent a relevant clinical entity. Technological advances and the widespread use of diagnostic imaging techniques have led to a significant increase in their detection.

Intraductal mucinous papillary neoplasms of the pancreas are considered premalignant lesions and are characterized by papillary growth of the ductal epithelium with high mucin production that causes segmental or diffuse cystic dilatation of the main pancreatic duct and/or its branches. These epithelial cells can be of four different histological subtypes: gastric, intestinal, pancreatobiliary or oncocytic.

The etiopathogenesis of these lesions is still not fully understood, however, there has recently been a growing effort to extend the knowledge of their molecular biology, as well as to identify their key risk factors. The main concern about these benign lesions is the broad potential for malignant transformation from low-risk indolent lesions to lesions with a high incidence of malignant degeneration.

Usually they are asymptomatic and when symptoms are present, they are vague and non-specific. Detection is often incidental. The diagnosis is based on imaging modalities or invasive techniques with fluid or cystic tissue analysis.

Treatment is based on international consensus, nonetheless these derive from the analysis of preexisting retrospective data and, therefore, exists a selection bias. Despite efforts to improve the approach to these lesions, the problem of over-treatment persists. Therapeutic options include surgical resection or a conservative approach with regular monitoring.

As a constantly evolving subject, the present bibliographic review aims to collect and systematize recent data from the literature regarding the main aspects related to intraductal papillary mucinous papillary neoplasms.

For its accomplishment a research of several scientific articles related to the subject was made in the database Pubmed. Selection was based on their clinical relevance which was determined after reading the abstracts. The survey was conducted between October 2017 and April 2018. The publication date of the articles used was limited to the last 5 years and the Portuguese and English languages.

Key Words: (*MeSH do Index Medicus*): pancreatic neoplasms, intraductal papillary mucinous neoplasms, pancreas cystic neoplasms.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BD-IPMN – Neoplasia papilar mucinosa intraductal do tipo ramo periférico

CEA – *Carcinoembryonic antigen*

CPRE – Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CPRM – Colangiopancreatografia por ressonância magnética

EUS – Eco endoscopia

EUS-FNA – Aspiração por agulha fina com eco endoscopia

EUS-FNB – Biópsia por agulha fina com eco endoscopia

IOPN – Neoplasia oncocítica papilar intraductal

IPMN – Neoplasia papilar mucinosa intraductal

MCN – Neoplasia cística mucinosa

MD-IPMN – Neoplasia papilar mucinosa intraductal do tipo canal principal

MT-IPMN – Neoplasia papilar mucinosa intraductal do tipo misto

OMS – Organização Mundial de Saúde

PanIN – Neoplasia intraepitelial do pâncreas

RM – Ressonância Magnética

TC – Tomografia computadorizada

US – Ecografia

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	1
II. OBJETIVOS	1
III. METODOLOGIA.....	1
IV. DESENVOLVIMENTO	2
a. Definição e Epidemiologia.....	2
b. Fatores de Risco	2
c. Classificação	4
• Classificação Radiológica e Macroscópica.....	4
• Classificação Microscópica.....	4
d. Apresentação Clínica	6
e. Diagnóstico	7
• Análise do Fluido e do Tecido Cístico.....	9
f. Características Moleculares	10
g. Imuno-histoquímica.....	12
h. Diagnóstico Diferencial	12
i. Tratamento	13
j. Prognóstico e <i>Follow-up</i>	16
• Carcinoma Invasivo	17
V. CONCLUSÃO	19
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

LISTA DE TABELAS

Tabela I – Sumário das indicações para resseção cirúrgica de acordo com as Diretrizes de Consenso de Sendai.....15

Tabela II – Estratificação das neoplasias papilares mucinosas intraductais do pâncreas de acordo com as Diretrizes de Consenso de Fukuoka.....16

I. INTRODUÇÃO

As neoplasias papilares mucinosas intraductais (IPMNs) do pâncreas são neoplasias císticas com origem nas células de revestimento epitelial dos canais pancreáticos (canal principal ou seus ramos), em que a proliferação celular resulta na formação de projeções papilares e secreção de mucina, com consequente dilatação cística em diferentes graus⁽¹⁻³⁾.

A transformação maligna, sequência adenoma-carcinoma, é gradual^(1, 4). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estas lesões devem ser classificadas histologicamente em displasia de baixo, médio e alto grau, e em neoplasias papilares mucinosas intraductais do pâncreas associadas a carcinoma invasivo⁽⁵⁾.

Os avanços tecnológicos e o uso generalizado de métodos imagiológicos de diagnóstico conduziram ao aumento significativo da detecção de tumores assintomáticos, muitas vezes de forma incidental⁽⁶⁾. É importante distinguir quais as IPMNs com displasia de alto grau ou associadas a carcinoma invasivo numa fase precoce, de forma a implementar uma terapêutica e um regime de seguimento adequados e, por conseguinte, antecipando e melhorando o prognóstico^(1, 6). A abordagem e o tratamento constituem um desafio na prática clínica, apesar da existência de *guidelines* internacionais^(1, 3, 7).

II. OBJETIVOS

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo a recolha e a análise de dados emergentes na literatura acerca da epidemiologia, etiopatogenia, fatores de risco, classificação, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, prognóstico e *follow up* das neoplasias papilares mucinosas intraductais do pâncreas.

III. METODOLOGIA

Para a elaboração deste artigo de revisão foi realizado um levantamento de vários artigos científicos, relacionados com a temática. A pesquisa foi realizada na base de dados *PubMed*, com base na seguinte fórmula de palavras *MesH*: *pancreatic neoplasms, intraductal papillary mucinous neoplasms e pancreas cystic neoplasms*.

A recolha de informação foi realizada entre os meses de outubro de 2017 e abril de 2018. Foram considerados para análise os trabalhos de revisão, de análise casuística com um número relevante de casos, protocolos ou *guidelines* publicadas. A descrição de casos clínicos isolados, bem como trabalhos com número de casos muito reduzidos, não foi considerada.

IV. DESENVOLVIMENTO

a. Definição e Epidemiologia

Atualmente é amplamente reconhecido que as neoplasias mucinosas são na verdade compostas por duas entidades patológicas distintas, denominadas neoplasias císticas mucinosas (MCNs) e neoplasias papilares mucinosas intraductais (IPMNs)⁽⁸⁾.

As IPMNs surgiram como as neoplasias císticas mucinosas mais comuns do pâncreas e representam uma entidade clínica muito relevante^(1, 4). Estas correspondem a 1-2% de toda a patologia que envolve o pâncreas, 3,2% de todas as neoplasias da glândula pancreática, 4,8% das neoplasias exócrinas do pâncreas e 21-41% da totalidade das neoplasias císticas do pâncreas⁽⁹⁾.

As IPMNs são consideradas lesões pré-malignas que se caracterizam pelo crescimento papilar do epitélio ductal com elevada produção de mucina, responsável pela dilatação cística segmentar ou difusa do canal pancreático principal e/ou dos seus ramos⁽⁴⁾. Estas células epiteliais podem ser de quatro subtipos histológicos diferentes: gástrico, intestinal, pancreatobiliar ou oncocítico⁽²⁾. Além disso, podem apresentar um amplo espectro de displasia. Deste modo, devem ser classificadas histologicamente em displasia de baixo, médio e alto grau e em neoplasias papilares mucinosas intraductais do pâncreas associadas a carcinoma invasivo⁽¹⁾.

De acordo com o envolvimento do sistema ductal pancreático, as IPMNs são divididas em: tipo canal principal (MD-IPMN), tipo ramo periférico (BD-IPMN) e tipo misto (MT-IPMN)⁽³⁾.

Uma vez que estas lesões são frequentemente assintomáticas, desconhece-se a sua verdadeira prevalência e incidência^(1, 10). Ocorrem sobretudo em idosos, com uma idade média de apresentação aos 65 anos^(10, 11), e uma distribuição quase equitativa nos dois géneros^(4, 10).

b. Fatores de Risco

A etiopatogenia das IPMNs ainda não é totalmente conhecida⁽¹²⁾. A principal preocupação acerca destas lesões benignas é o amplo potencial de transformação maligna desde lesões indolentes de baixo risco até lesões com alta incidência de degenerescência maligna. Está bem estabelecido que esta progressão depende do subtipo morfológico^(1, 3, 6, 7). Os métodos atuais para prever o potencial maligno são limitados e baseiam-se na clínica, na morfologia, na citologia do fluído cístico e em biomarcadores⁽¹³⁾.

O risco de abranger malignidade é elevado quando as IPMNs apresentam características de degenerescência ou cito-complexidade arquitetural, como áreas de

carcinoma maligno, nódulos murais, septos intracísticos, paredes císticas espessadas e dilatação do canal de Wirsung⁽⁴⁾. As MD-IPMNs relacionam-se com um risco maior e mais rápida progressão maligna, em comparação com as BD-IPMN, que são tipicamente consideradas como uma doença mais indolente^(3, 4).

Segundo um estudo orientado por Moris *et al*⁽¹³⁾, com a finalidade de avaliar os fatores de risco relativos à progressão maligna das IPMNs, as características imagiológicas como afeção do canal pancreático principal ou a presença de nódulos murais e sintomas específicos pancreáticos, especialmente esteatorreia ou icterícia, associam-se a malignidade. Adicionalmente, o mesmo estudo demonstrou que o índice de massa corporal aumentado e a exposição tabágica são fatores de risco significativos. A idade também revelou ser fator de risco para o desenvolvimento de IPMN, o que é concordante com a literatura precedente⁽¹⁰⁾. O número e a localização do cisto não aparentam ser fatores de risco para malignidade⁽¹³⁾.

Num outro estudo, efetuado por Capurso *et al*⁽¹²⁾, que estudou os fatores de risco para o desenvolvimento de IPMN, a história tabágica não foi considerada como fator de risco. O consumo de álcool não foi classificado como fator de risco em nenhum dos estudos anteriores^(12, 13).

O tamanho do cisto tem-se revelado como um dos preditores de malignidade mais controversos⁽¹³⁾. Uma meta-análise realizada por Anand *et al*⁽¹⁴⁾ inferiu que um cisto maior que 3 cm se associa fortemente a transformação maligna. Nesse mesmo estudo, concluiu-se que o segundo fator mais associado a malignidade é a presença de nódulos murais. Porém, na meta-análise concretizada por Kim *et al*⁽¹⁵⁾, o preditor imagiológico mais consistentemente associado a malignidade foi a presença de nódulos murais, seguido pela dilatação do canal pancreático principal igual ou superior a 5 mm. Além disso, concluíram que o tamanho do cisto superior a 3 cm era um fraco marcador de malignidade.

Os dados anteriormente mencionados são referentes ao estudo de BD-IPMN.

Todavia, evidência progressivamente crescente tem sugerido que, perante a presença isolada de um cisto maior que 3 cm, sem outras características de risco, como a visualização de nódulos murais ou a dilatação do canal pancreático principal, podem ser tratados de forma conservadora sob um programa de vigilância regular⁽¹⁶⁾.

Artigos recentes têm confirmado a presença e o tamanho de nódulos murais como fatores de risco de malignidade^(14, 15).

Atendendo às *guidelines* de Fukuoka, a presença de nódulos murais, cisto com tamanho igual ou superior a 3 cm, paredes císticas espessadas e contraste de componente sólido no cisto são considerados como fatores de risco para neoplasia⁽¹⁷⁾.

São adicionalmente tidos como fator de risco a história prévia de diabetes, em particular com recurso a insulino terapia e história familiar de adenocarcinoma ductal

pancreático⁽¹²⁾.

c. Classificação

Atualmente, as IPMNs são classificadas com base na sua aparência radiográfica e macroscópica, subtipo histológico e grau de displasia⁽⁶⁾. A maioria das IPMNs são localizadas, sendo que a localização anatômica mais frequente para o desenvolvimento destas lesões é a cabeça do pâncreas, representando cerca de 50% dos casos; pode afetar também a cauda (7%) ou o processo uncinado (4%). A percentagem restante (39%) é responsável pelo envolvimento difuso do pâncreas, que corresponde às IPMNs multifocais⁽⁴⁾.

- **Classificação Radiológica e Macroscópica**

Todas as IPMNs estão relacionadas com os canais pancreáticos, contudo nem todas surgem no canal pancreático principal. Neste sentido, são classificadas como tipo canal principal (MD-IPMN), tipo ramo periférico (BD-IPMN)⁽⁶⁾ e tipo misto (MT-IPMN)⁽⁷⁾.

A BD-IPMN corresponde a um dos mais recorrentes incidentalomas devido à recente propagação do uso de modalidades de imagem. Surge em doentes mais jovens e envolve frequentemente o processo uncinado. Esta manifesta-se sob a forma de um cisto ou de um agregado de cistos sem dilatação do canal pancreático principal. Ocorre dilatação cística dos ramos do canal pancreático, com comunicação com o canal de Wirsung. Podem manifestar-se de modo unifocal ou multifocal e devem ser diferenciados de pseudocistos em doentes com história prévia de pancreatite. Os tamanhos dos cistos normalmente estão compreendidos entre 1-2 cm, raramente ultrapassando este intervalo. Apresentam um contorno cístico suave e brilhante. Muitas BD-IPMNs não apresentam formações nodulares e comumente contêm material mucoso^(6, 18).

A MD-IPMN normalmente localiza-se na cabeça do pâncreas. É caracterizada por uma dilatação acentuada do canal pancreático principal, segmentar ou difusa, com o canal principal tortuoso que poderá estar preenchido de mucina ou por uma massa sólida friável^(6, 18).

A MT-IPMN condiciona dilatação simultânea do canal pancreático principal e dos seus ramos⁽⁴⁾.

- **Classificação Microscópica**

As IPMNs diferem na composição celular do epitélio papilar. Consequentemente, podem ser diferenciadas em quatro subtipos: gástrico, intestinal, pancreobiliar, e

oncocítico, de acordo com suas características histo-morfológicas e imuno-histoquímicas⁽²⁾. O subtipo oncocítico era previamente apreciado como uma entidade patológica distinta – a neoplasia oncocítica papilar intraductal (IOPN). Presentemente, segundo a classificação da OMS de 2010, o subtipo oncocítico está inserido na categoria geral das IPMNs, devido à coincidência entre características clinico-patológicas das IOPNs e alguns subtipos de IPMNs⁽¹⁹⁾.

No subtipo gástrico, as papilas estão alinhadas em epitélios simples semelhantes ao epitélio gástrico foveolar. Comumente, as BD-IPMNs apresentam diferenciação foveolar gástrica. As células não proliferam muito e normalmente não manifestam transformação maligna. Por sua vez, as IPMNs do subtipo intestinal exibem as papilas organizadas num epitélio colunar pseudo-estratificado, tendo o núcleo uma forma cilíndrica, e têm mucina de forma caliciforme na zona apical que se assemelha ao adenoma viloso cólico. As IPMNs de canal principal são maioritariamente do subtipo intestinal. As IPMNs do subtipo pancreatobiliar caracterizam-se por papilas intercomunicantes mais complexas alinhadas com células cuboides atípicas que possuem pouca mucina intracelular, núcleo aumentado e arredondado e um nucléolo proeminente e excêntrico, envolvendo principalmente o canal pancreático principal^(3, 4, 11).

As IOPNs, na grande maioria das vezes, acometem a cabeça do pâncreas e apresentam-se como uma lesão cística com estruturas papilares friáveis no canal pancreático principal, com um tamanho médio de 6 cm. Microscopicamente, destacam-se projeções papilares revestidas por células cuboides ou colunares estratificadas, constituídas por células oncocíticas eosinofílicas, com nucléolo único e proeminente. Lúmenes intracelulares podem ser observadas. Não obstante a morfologia altamente complexa e a citologia atípica, a maioria dos exemplos é desprovida de carcinoma invasivo e, quando presente, a invasão é geralmente limitada^(11, 20, 21).

A nível microscópico, as IPMNs apresentam um largo espectro de displasia. De acordo com o grau de anomalias citológicas e arquitetónicas, a atual classificação da OMS, de 2010, categoriza estas neoplasias como IPMNs com baixo grau, grau intermédio e alto grau de displasia⁽⁵⁾. Em conformidade com este sistema, o baixo grau de displasia é caracterizado por células neoplásicas que formam uma única camada de células bem orientadas, núcleos pequenos e uniformes, ausência de nucléolo e de mitoses. O grau intermédio de displasia é determinado pela presença de células tumorais com estratificação nuclear, boa razão núcleo/citoplasma, perda de polaridade, núcleo aumentado e pleomorfismo, no entanto a papila ainda apresenta núcleos fibrovasculares. O alto grau de displasia apresenta uma arquitetura mais complexa com pleomorfismo nuclear, figuras mitóticas aumentadas, atipia e cribriformação. Independentemente do tamanho, o grau final da IPMN é baseado somente no de mais alto grau de displasia⁽²²⁾.

Contudo, recentemente tem sido observado que as IPMNs com displasia de baixo ou médio grau têm uma lenta taxa de progressão maligna comparadas com as de displasia de alto grau. Adicionalmente, o principal objetivo na abordagem desta lesão é o seguimento clínico de lesões de baixo a intermédio grau de displasia e resseção das lesões precursoras com alto grau de displasia com a finalidade de diminuir o risco de carcinoma invasivo. Neste contexto, numa reunião de consenso internacional em Baltimore com o intuito de rever o sistema de classificação de lesões precursoras do pâncreas, um sistema de divisão com base em duas categorias pareceu estar mais adequado com as consequências clínicas. A displasia de baixo ou intermédio grau provavelmente não têm consequências clínicas a curto prazo, em contraste, as lesões que albergam alto grau de displasia usualmente exigem atenção clínica imediata. Assim, com esta nova forma de classificação, as lesões com displasia de grau intermédio são agrupadas com as lesões com baixo grau de displasia e a denominação lesão de alto grau é exclusivamente utilizada nas lesões displásicas avançadas⁽²³⁾.

d. Apresentação Clínica

Embora frequentemente sejam clinicamente silenciosas⁽⁶⁾, podem apresentar-se por dor abdominal, o sintoma mais frequente, perda ponderal, o segundo sintoma mais comum, esteatorreia, náuseas e vômitos, diabetes de início recente, pancreatite aguda, icterícia e dor dorsal⁽²⁴⁾.

No geral, as IPMNs não têm uma apresentação clínica típica ou patognomónica. A sintomatologia associada às BD-IPMNs é usualmente vaga e inespecífica. Na grande maioria dos casos, estas podem ser diagnosticadas incidentalmente em doentes assintomáticos, quando submetidos a estudos imagiológicos por outro motivo não relacionado⁽⁴⁾. Em contraste, as MD-IPMNs podem condicionar sintomas como dor abdominal e/ou episódios recorrentes de pancreatite aguda de gravidade leve a moderada. Esta sintomatologia pode ser explicada com base na produção excessiva de mucina que condiciona obstrução do canal pancreático principal, de forma a prejudicar a normal secreção pancreática⁽²⁴⁾.

A sintomatologia apresentada pelo doente relaciona-se com o estadio da doença. Assim, em caso de um cisto volumoso, o doente pode evitar a ingestão alimentar para prevenir a dor, enquanto que, perante um cisto maligno degenerado, a anorexia pode ser explicada por fatores neoplásicos. O início da diabetes pode ser provocado pela obstrução crónica do canal de Wirsung com mucina viscosa, com consequente insuficiência pancreática endócrina⁽²⁴⁾.

Além disso, alguns doentes podem ter híper-amilasemia durante um longo período,

decorrente da insuficiência exócrina pancreática, e icterícia, em seguimento da oclusão da via biliar principal por mucina, nódulos murais ou por compressão direta pela IPMN^(4, 25).

Dentro das complicações possíveis desta lesão, destacam-se as fistulizações. Embora infrequente, são uma consequência grave da persistência crônica da IPMN. Estas podem fistulizar até diversos locais anatómicos, em particular, o estômago, o duodeno, o colédoco, a pleura, o cólon e o intestino delgado. Esta complicação pode estar relacionada com diferentes mecanismos como a penetração mecânica, devido à pressão excessiva da mucina nos canais pancreáticos e à inflamação, ou autofagia do pâncreas pelas enzimas pancreáticas presentes no canal. A fistulização também pode resultar da invasão direta, se perante uma IPMN invasiva⁽²⁵⁾.

Em acréscimo, tem sido observada uma associação entre IPMN e doença extra pancreática, por exemplo, polipose cólica familiar adenomatosa, cancro da mama familiar com mutação BRCA2, síndrome de Peutz-Jeghers, tumor da tireoide, carcinoma colorretal, síndrome de von Hippel-Lindau e cancro pancreático familiar. Foi demonstrada igualmente uma associação com doenças autoimunes, nomeadamente a pancreatite autoimune^(26, 27).

e. Diagnóstico

Atualmente não existem marcadores patológicos séricos para rastreio, monitorização ou diagnóstico de IPMNs. As IPMNs de maiores dimensões podem cursar com um aumento sérico da amílase, lipase e/ou enzimas colestáticas devido à compressão do canal pancreático principal e/ou da via biliar principal. Excetuando estes casos, as IPMNs geralmente não causam aumento significativo dos níveis de amílase ou lipase séricos⁽⁴⁾.

O nível sérico do *carbohydrate antigen* 19-9 (CA 19-9) não é utilizado por rotina no diagnóstico bioquímico inicial de IPMN, porém tem um elevado valor no seguimento dos doentes⁽⁴⁾, embora não esteja contemplado nas *guidelines* internacionais de Fukuoka de 2012⁽¹⁷⁾.

O diagnóstico pode ser, portanto, obtido por meio de múltiplas modalidades como ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC), eco endoscopia (EUS), ou através de métodos invasivos como aspiração por agulha fina ou biópsia por agulha fina, ambos por eco endoscopia - EUS-FNA e EUS-FNB respetivamente. Estes métodos têm como principal finalidade prever ou avaliar a presença de malignidade e estadiar a doença através do conhecimento das características morfológicas da lesão cística. A análise molecular do fluído cístico pode providenciar informação adicional importante na distinção das diferentes patologias císticas pancreáticas^(4, 28).

A suspeita clínica pode ser fundamentada num quadro clínico específico, mas

geralmente inicia-se com um achado incidental. As IPMNs normalmente apresentam-se como formações císticas, com tamanho que varia desde pequeno a médio. Na ecografia (US) traduz-se numa lesão anecoica que pode ser difícil de identificar. A TC pode ser, de forma similar, o primeiro exame a detetar estas lesões. Neste contexto, as IPMNs visualizam-se como aglomerados de lesões císticas. Com esta modalidade diagnóstica é possível avaliar características macroscópicas como o tamanho do cisto, a sua localização anatómica, distinguindo entre IPMN localizada ou difusa, dilatação do canal pancreático principal, presença ou ausência de paredes espessadas/mais contrastadas ou a presença de nódulos murais, linfadenopatia ou atrofia pancreática. Quer com a ecografia, quer com a TC, é usualmente difícil avaliar a comunicação entre a lesão cística e o canal pancreático principal. Por outro lado, a TC pode ser útil na deteção de sinais de pancreatite crónica, por exemplo, calcificações, estenose ductal, alterações no canal pancreático principal, degenerescência maligna em casos de lesões de maiores dimensões, alterações na morfologia, presença de componentes sólidos ou nódulos. Assim, conquanto sejam técnicas úteis na deteção da IPMN, apresentam limitações e, desta forma, são menos úteis para o diagnóstico definitivo. Por esta razão, é necessário o recurso a outras técnicas imagiológicas de maior resolução para confirmar esta suspeita, como a RM e a EUS^(4, 7).

A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou a RM constituem os exames radiológicos mais importantes na avaliação da IPMN. São exames não invasivos que concomitantemente têm alta sensibilidade, com alta resolução morfológica, sensíveis aos sinais provenientes de fluídos estáticos como a biliar e o suco pancreático. A CPRM é particularmente importante na aquisição de informação acerca da dilatação do canal de Wirsung (segmentar ou difusa) e na observação da comunicação entre o cisto pancreático e o sistema ductal. Através do uso de contraste intravenoso paramagnético/iodo e sequências ponderadas em T1, a RM pode avaliar alterações na morfologia, presença de componentes sólidos ou nódulos da IPMN. Em acréscimo, a CPRM com secretina intravenosa pode ainda ser utilizada para otimização da imagem^(29, 30).

A EUS fornece informação integrada e complementar à RM, sendo geralmente realizada posteriormente à visualização da lesão cística na US ou TC. De outra forma, pode recorrer-se a este método imagiológico após a RM de modo a reforçar a capacidade diagnóstica relativamente às características morfológicas e anatómicas da lesão. É considerada como técnica imagiológica de segunda linha na confirmação da suspeita de IPMN. Assim como a RM, a EUS tem elevada capacidade de detalhe anatómico de lesões císticas e possibilita a visualização das suas conexões com estruturas circundantes. Singularmente, esta técnica é capaz de mostrar o canal pancreático principal e as suas ramificações, além da multiplicidade e comunicações ocultas entre os canais. Além do

mais, a EUS pode demonstrar características morfológicas sugestivas de malignidade, como nódulos murais, irregularidade e/ou espessamento de septos entre os cistos e a presença de vasos nessas estruturas. Finalmente, a EUS permite a execução de aspiração por agulha fina para análise bioquímica ou citológica do fluído cístico, que é frequentemente utilizada para o diagnóstico de lesões císticas pancreáticas. A EUS é capaz de detetar alterações malignas das IPMNs⁽³¹⁾. Desta forma, as *guidelines* de 2012 de Fukuoka, que inclusivamente consideram esta técnica mais sensível em relação à TC ou RM, aconselham o uso de EUS⁽¹⁷⁾.

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) pode ser utilizada no diagnóstico, assim como no tratamento das IPMNs. Esta pode fornecer informação adicional da anatomia dos canais do pâncreas e da análise do suco pancreático. A CPRE pode orientar o diagnóstico de IPMN através da visualização das características da papila de Vater com o endoscópio de visualização lateral. Em caso de IPMN, a duodenoscopia pode demonstrar uma papila edemaciada com secreção de muco (*fish-eye appearance*). Com esta técnica é possível utilizar métodos invasivos como esfínterectomia pancreática, facilitando deste modo o diagnóstico de lesões císticas pancreáticas dúbias. Em contexto de dilatação segmentar do canal pancreático principal de causa incerta, a extrusão de mucina da papila é sugestiva do diagnóstico de IPMN. Os doentes não candidatos a cirurgia, com episódios recorrentes de pancreatite aguda devido a obstrução por mucina do canal pancreático principal, podem ser submetidos a esfínterectomia pancreática. No entanto, levando em conta que a CPRE é um método invasivo, esta tem sido substituída pela CPRM, como técnica de avaliação inicial, sendo a CPRE apenas utilizada em caso de dúvidas diagnósticas^(4, 7).

O papel da tomografia por emissão de positrões 18F-fludeoxiglicose permanece polémico. Dados na literatura demonstraram que esta poderá ser útil na distinção entre IPMNs benignas ou invasivas nas lesões com critérios de alto risco⁽³²⁾. No entanto, não é correntemente utilizada para o diagnóstico ou tratamento de doentes com IPMN⁽⁴⁾.

Não obstante dos recentes progressos nas técnicas diagnósticas nas lesões císticas pancreáticas, a concordância entre o diagnóstico pré-operatório e a histologia continua a ser reduzida – 68-78%⁽²⁸⁾.

- **Análise do Fluído e do Tecido Cístico**

A EUS é uma técnica imagiológica de alta resolução que pode ser realizada na abordagem inicial e no *follow-up* dos doentes. Pode ser usada como guia para métodos bioquímicos invasivos como aspiração ou biópsia por agulha fina⁽³¹⁾.

O doseamento do *carcinoembryonic antigen* (CEA) no fluído cístico pode ser

vantajoso na distinção entre cistos mucinosos – IPMN e cistadenoma mucinoso, de cistos não mucinosos – cistadenoma seroso e pseudocisto⁽⁴⁾. Um estudo recente, de 2017, que analisou 286 IPMNs ressecadas, demonstrou que o nível de CEA no fluido pancreático estava fortemente associado com a presença de carcinoma invasivo associado a IPMN na coorte de doentes com MD e MT-IPMN⁽³³⁾. As IPMNs tipicamente apresentam níveis variados de amilase no fluido pancreático em detrimento da comunicação entre o cisto e o sistema ductal pancreático. Até à data, os dois doseamentos anteriormente referidos, após a realização de EUS-FNA, constituem o exame mais custo-efetivo na determinação do carácter mucinoso do cisto pancreático⁽⁴⁾.

Dados na literatura têm demonstrado que a análise molecular do fluído do cisto pancreático após EUS-FNA tem valor diagnóstico e prognóstico, na previsão da evolução para carcinoma invasor⁽³⁴⁾.

Diferentes estudos evidenciaram que a análise de um painel específico de diversos oncogenes e genes supressores tumorais podem auxiliar na classificação e abordagem dos cistos pancreáticos⁽³⁵⁾.

A análise citológica do fluido do cisto após EUS-FNA pode evidenciar a presença de mucina profusa, algumas células inflamatórias e células neoplásicas, singulares, coesas ou formando papilas e epitélio mucinoso. A proteína de mucina expressa na IPMN correlaciona-se com o comportamento biológico e prognóstico do tumor⁽⁴⁾.

O desenvolvimento e a inovação de agulhas de biópsia possibilitaram aperfeiçoar a análise histológica do tecido cístico das IPMNs de alto risco com componentes sólidos como nódulos murais ou paredes espessadas. Assim, estas novas agulhas de biópsia possibilitaram a recolha de tecido sólido durante a EUS-FNB⁽³⁶⁾.

f. Caraterísticas Moleculares

A sequenciação do exoma total de IPMNs revelou cerca de 26 mutações por IPMN⁽⁶⁾. Com o uso de *next-generation sequencing*, no estudo realizado por Amato *et al*⁽³⁷⁾ foram identificadas as mutações mais importantes: GNAS (79%), KRAS (50%), RNF43 (14%), TP53 (10%) e BRAF (6%).

A mutação KRAS é mais frequentemente observada no subtipo gástrico e pancreatobiliar⁽³⁸⁾. Já a mutação GNAS é comumente identificada no subtipo intestinal e associada a carcinoma invasivo, pelo que é observada tanto no componente invasivo como não invasivo^(38, 39).

Pensa-se que a mutação KRAS seja um evento chave no desenvolvimento da IPMN. A sua mutação resulta na inativação dos genes supressor do inibidor 2A da quinase dependente de ciclina (p16) e da proteína tumoral p53 (TP53) ou dos seus produtos

génicos⁽³⁵⁾. Todavia, o KRAS também pode ser detetado no suco pancreático no caso de pancreatite crónica. Deste modo, tem baixa especificidade em distinguir condições pancreáticas benignas e invasivas⁽⁴⁾. Embora a presença da mutação KRAS e GNAS aumente em áreas com maior displasia, estas podem estar presentes em qualquer nível de displasia. Assim, a deteção destas duas mutações não é suficiente para distinguir entre IPMN benignas ou invasivas⁽³⁴⁾. Apesar da mutação KRAS ser também comum no adenocarcinoma ductal do pâncreas, a mutação GNAS não é identificada nesses casos⁽⁴⁰⁾.

A perda de p16 é necessária, mas não suficiente para induzir a transformação em carcinoma invasivo da IPMN benigna. A sua perda isolada é considerada o marcador mais forte na diferenciação entre IPMN de displasia de baixo/intermédio grau de IPMN associada a carcinoma *in situ* ou invasivo. A perda de heterozigotia do gene p53 aparenta ser um evento relativamente tardio na progressão maligna⁽⁴¹⁾.

Nas IPMNs, a perda de heterozigotia do gene p53 simultaneamente com a perda de heterozigotia do gene p16 não é detetada em casos de adenoma, ocorre em 20% dos tumores *borderline*, em 33% de carcinomas não invasivos e na totalidade dos carcinomas invasivos. Desta forma, a perda de heterozigotia de p16 e p53 e a acumulação de alterações genéticas são determinantes na progressão da IPMN para carcinoma invasivo⁽⁴¹⁾.

O estudo das mutações KRAS, p53 e p16 poderá discriminar neoplasia de um processo inflamatório crónico⁽⁴⁾.

O gene supressor tumoral VHL, marcador específico de cistadenoma seroso, está ausente nas IPMNs⁽⁴⁾.

O oncogene RNF4 pode ser considerado como outro marcador para corroborar o diagnóstico de cisto mucinoso⁽³⁷⁾. O oncogene BRAF parece ser um marcador específico de cistos mucinosos e a sua mutação poderá estar relacionada com a progressão maligna da IPMN⁽⁴²⁾.

Por fim, foi demonstrado que os genes supressores tumorais NOTCH1 e SMAD4 estão envolvidos na progressão tardia para carcinoma. Estes, assim como a TP53, podem ser avaliados com *next-generation sequencing* em centros especializados⁽³⁷⁾.

Para além disso, existe informação indicativa que o estudo do índice do DNA pode ter valor prognóstico na medida em que permite diferenciar entre IPMNs com displasia de baixo grau e as de moderado a alto grau de displasia. As IPMNs de moderado a alto grau de displasia apresentam a particularidade de ter um aumento no índice de DNA (>1,3) que surge como consequência do aumento de células com aneuploidia^(43, 44).

Para finalizar, o estudo efetuado em polimorfismos de um só nucleótido contribuiu para demonstrar que as IPMNs estão comumente relacionadas com uma menor prevalência de polimorfismos de um só nucleótido na região cromossómica humana 8q24

relativamente a indivíduos saudáveis⁽⁴⁵⁾.

g. Imuno-histoquímica

As citoqueratinas AE1/AE3, CAM5.2, CK7,8,18,19 são expressas em todas as IPMNs. Com a exceção do subtipo intestinal, nenhuma expressa a CK20. Padrões distintos na expressão de MUC são observados nas IPMNs de forma que o seu padrão se correlaciona com o subtipo morfológico. A MUC5AC é detetada na maioria das IPMNs independentemente do seu subtipo, sendo este geralmente o único expresso pelo subtipo gástrico⁽⁶⁾. A MUC6 é expressa nas glândulas do tipo pilórico, mas é tipicamente associada com o subtipo pancreatobiliar⁽⁴⁶⁾. O subtipo pancreatobiliar expressa a MUC1, além da MUC5, e não expressa o MUC2. O subtipo intestinal expressa os marcadores da linhagem intestinal como a MUC2 e a CDX2, que apenas são positivas neste subtipo morfológico e estão ausentes no tecido pancreático normal⁽⁶⁾.

Quando o subtipo intestinal e pancreatobiliar se associam a carcinoma invasivo, este componente expressa os mesmos marcadores que o componente não invasivo. Células caliciformes dispersas podem ser visualizadas em subtipos de IPMNs não intestinal, sendo responsáveis pela positividade focal do tumor para MUC2, CDX2 e CK20⁽⁶⁾.

h. Diagnóstico Diferencial

No diagnóstico diferencial deve ser considerada a existência de duas neoplasias mucinosas patologicamente distintas - as IPMNs e as MCNs. As IPMNs definem-se como neoplasias produtoras de mucina com origem no canal pancreático principal ou seus ramos, enquanto que as MCNs são determinadas pela produção de mucina na presença de estroma do tipo ovárico, expondo assim positividade para os recetores de estrogénio e progesterona, assim como para a actina de músculo liso, inibina e calponina. Como característica diferenciadora essencial, encontra-se o fato de as MCN não terem comunicação com o sistema ductal pancreático^(6, 8).

Dos aspetos mais fundamentais na diferenciação entre IPMN e outras neoplasias císticas do pâncreas, especialmente neoplasias císticas mucinosas e serosas, é a valorização da localização intraductal da lesão⁽¹¹⁾.

Entre os principais diagnósticos diferenciais encontra-se a neoplasia intraepitelial do pâncreas (PanIN). A distinção entre BD-IPMN do subtipo gástrico com dilatação mínima e PanIN pode revelar-se difícil. De fato, a morfologia das células, a forma e o tamanho dos frondes epiteliais são idênticos nas duas patologias. Por outro lado, as papilas das IPMNs

são mais altas e mais complexas comparativamente às das PanIN. O tamanho do canal envolvido tem sido utilizado como principal critério de distinção: se o tumor for inferior a 5 mm é sugestivo de PanIN, se for igual ou superior a 10 mm presumivelmente será uma IPMN. Lesões entre 5 e 10 mm continuam a ser problemáticas. Além disso, ao contrário das PanINs, as células tumorais das IPMNs podem expressar MUC2^(6, 11).

A neoplasia tubulopapilar intraductal caracteriza-se por lesões discretas semelhantes a pólipos que envolvem apenas parte da circunferência do canal. O número dessas formações polipoides intraductais varia, mas usualmente há várias que surgem em diferentes canais. Adicionalmente, macroscopicamente não se detecta a produção de mucina intraductal e apenas se verifica de forma escassa a nível microscópico. O padrão de crescimento, predominantemente tubular, é mais compacto com estruturas cribriformes ocasionais e, frequentemente, apenas com formações papilares focais, com diferentes graus de displasia. Pode apresentar necrose do tipo comedo. A transformação maligna pode ocorrer similarmente nesta lesão⁽⁴⁷⁾.

O adenocarcinoma ductal pode evidenciar um modelo de crescimento cisto-papilar, determinado pela formação de grandes glândulas com frondes papilares intraluminais, que podem simular o envolvimento dos canais pancreáticos pela IPMN. A distinção alicerça-se na distribuição aleatória dessas estruturas que não coincide com o padrão de ramificação do sistema de canais pancreáticos^(6, 11).

Outros casos de patologias com crescimento intraductal incluem o carcinoma de células acinares. Este, comumente, apresenta um crescimento intraductal parcial. O carcinoma metastático do pâncreas, sobretudo do cancro de células renais e o do cólon, pode afetar o sistema ductal com uma extensão variável⁽¹¹⁾.

Também já foi reportado o envolvimento do canal pancreático principal por pequenos tumores neuro-endócrinos que expressam serotonina⁽¹¹⁾.

i. Tratamento

Presentemente, a abordagem das neoplasias císticas pancreáticas evoluiu, de modo geral e gradual, para uma abordagem mais conservadora, onde muitas lesões císticas do pâncreas são submetidas a vigilância clínica e não a ressecção cirúrgica. Sabe-se, atualmente, que muitas lesões mucinosas são relativamente indolentes, de modo que pode existir um intervalo de tempo longo até à sua transformação maligna⁽⁸⁾.

Após a evidência de que as BD-IPMN apresentam um comportamento biológico menos agressivo comparativamente com as MD/MT-IPMN, muitos estudos demonstraram que grande parte destas lesões podem ser tratadas de forma conservadora^(1, 3, 4, 6-8). A maioria das BD-IPMN são benignas, com uma taxa de malignidade associada de 18-25%

e com risco de carcinoma invasivo de aproximadamente 15%. Por oposição, as MD ou MT-IPMN são mais frequentemente malignas, com uma taxa de neoplasia que varia entre 60 a 70% e risco de 50% de carcinoma invasivo⁽⁴⁸⁾.

Com a finalidade de orientar a abordagem de MCNs e IPMNs, um grupo internacional de especialistas reuniu-se em Sendai e, em 2006, foram publicadas umas diretrizes de consenso para a gestão destas lesões. Essas diretrizes são agora vastamente conhecidas como as Diretrizes de Consenso de Sendai e foram formuladas alicerçadas na opinião de especialistas após a análise de dados retrospectivos preexistentes. Em conformidade com essas diretrizes, todas as MCNs e MD/MT-IPMNs devem ser submetidas a ressecção cirúrgica, enquanto que BD-IPMNs selecionadas podem ser tratadas de modo conservador. Do mesmo modo, as BD-IPMNs sintomáticas ou assintomáticas maiores que 3 cm, com canal pancreático dilatado superior a 6 mm, com presença de componente sólido ou citologia de líquido do cisto positiva, foram recomendadas para ressecção^(49, 50).

Das principais limitações apontadas a essa diretriz foi o seu baixo valor preditivo positivo, o que ocasionou um elevado número de BD-IPMN benignas a serem ressecadas⁽⁵⁰⁾. Posteriormente ao reconhecimento das suas limitações, estas *guidelines* foram revistas em Fukuoka e publicadas em 2012 como as Diretrizes de Consenso de Fukuoka. Estes novos consensos, contrariamente aos anteriores, estratificam as BD-IPMNs em 3 classes – alto risco, risco preocupante e baixo risco. De acordo com as novas orientações, a generalidade das lesões de alto risco deve ser submetida a cirurgia, pelo contrário, as de baixo risco devem ser vigiadas. As BD-IPMNs classificadas como de risco preocupante podem potencialmente ser orientadas por meio de vigilância após a avaliação por EUS-FNA⁽¹⁷⁾.

As mudanças mais significativas nas Diretrizes de Consenso de Sendai referem-se ao fato que um tamanho de cisto maior que 3 cm ou a dilatação do canal pancreático entre 5 a 10 mm são agora classificados como risco preocupante e, portanto, deixaram de ser critério definitivo para ressecção inicial, com a ressalva de que doentes com bom perfil cirúrgico devem ser considerados para cirurgia^(8, 17).

Sintetizando, as diretrizes internacionais de Fukuoka consideram como características preocupantes o tamanho do canal pancreático principal entre 5-9 mm, tamanho do cisto maior que 3 cm, pancreatite, nódulos não contrastados, paredes espessadas e realçadas, alteração no diâmetro do canal com atrofia distal e linfadenopatia⁽¹⁷⁾.

O tratamento das MT-IPMNs baseia-se no bem-estar do doente e na biologia da lesão, pelo que, tal como no caso das MD-IPMN, pode ser considerada a ressecção cirúrgica⁽¹⁷⁾.

As *guidelines* de Fukuoka de 2012 também aconselham que as IPMNs com presença de estigmas de alto risco devam ser submetidas a exérese cirúrgica imediata. São entendidos como estigmas de alto risco a lesão proximal com icterícia obstrutiva, a presença de nódulos contrastados e o canal pancreático proximal igual ou superior a 10 mm⁽¹⁷⁾.

O excesso de tratamento continua a ser um grande problema, ainda que melhorias na abordagem das IPMNs tenham sido observadas desde as diretrizes anteriores. A decisão entre vigilância e ressecção cirúrgica é complexa. Visto que a maioria dos dados disponíveis provém de estudos retrospectivos, existe um substancial viés de seleção⁽³⁾.

As lesões com características preocupantes, submetidas a terapêutica cirúrgica, frequentemente revelam, no exame patológico, displasia de baixo grau. Um estudo multi-institucional publicado recentemente por Wilson *et al*⁽⁵¹⁾, com 324 doentes, constatou que 44% dos espécimes ressecados, de acordo com as diretrizes atuais, tinham apenas displasia de baixo grau, percentagem esta em concordância com estudos previamente realizados⁽⁵²⁾.

A abordagem de um doente com IPMN deve ser personalizada e adaptada consoante o perfil de risco/benefício do doente para ressecção em oposição à vigilância. Aquando da decisão terapêutica deve ser ponderado o risco de mortalidade devido a carcinoma invasivo contra o risco cirúrgico associado⁽⁸⁾. A pancreatectomia permanece, ainda, associada a alta morbilidade, particularmente se a lesão se encontrar no lado cefálico, embora a mortalidade pós-operatória tenha decrescido até 1-3% nos melhores centros internacionais. Similarmente, deve ter-se em atenção que o prognóstico das IPMNs invasivas é reservado com uma sobrevivência global a cinco anos de aproximadamente 30% e, conseqüentemente, as IPMNs devem, idealmente, ser ressecadas previamente à transformação maligna⁽⁵³⁾.

Tabela I – Sumário das indicações para ressecção cirúrgica de acordo com as Diretrizes de Consenso de Sendai.

MD-IPMN	Canal pancreático principal > 10 mm
BD-IPMN	Cisto > 3 cm Cisto < 3 cm com: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas • Nódulo mural • Dilatação do canal pancreático principal > 6 mm • Citologia positiva

MD-IPMN: Neoplasia papilar mucinosa intraductal do tipo canal principal; BD-IPMN: Neoplasia papilar mucinosa intraductal do tipo ramo periférico.

Tabela II – Estratificação das neoplasias papilares mucinosas intraductais do pâncreas de acordo com as Diretrizes de Consenso de Fukuoka.

Estigmas de alto risco	<ul style="list-style-type: none"> • Lesão proximal com icterícia obstrutiva • Nódulos contrastados • Canal pancreático principal dilatado > 10 mm
Características preocupantes	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatite • Nódulos não contrastados • Paredes contrastadas/espessadas • Dilatação do canal pancreático 5-10 mm • Alteração no diâmetro do canal pancreático com atrofia distal • Linfadenopatia

j. Prognóstico e *Follow-up*

Para avaliar o risco de progressão maligna, especialistas propuseram diversas características clínicas e radiológicas para diferenciar as IPMNs (ver tabela I e II)^(17, 49).

As *guidelines* de Fukuoka recomendam a realização de EUS em casos de IPMNs que apresentem características preocupantes. Se a neoplasia se apresentar com nódulos murais, envolvimento suspeito do canal pancreático principal e citologia maligna positiva ou suspeita, é aconselhado que os doentes sejam submetidos a ressecção cirúrgica. Antagonicamente, se a EUS for inconclusiva é preferível acompanhamento e vigilância, alternando entre RM e EUS a cada 3-6 meses. Caso as IPMNs não apresentem características preocupantes e padrões suspeitos na EUS, a diretriz sugere monitorização em intervalos curtos, de 3 a 6 meses, de maneira a atingir estabilidade, se a imagem anterior não se encontrar disponível^(17, 54).

De seguida, o *follow-up* imagiológico deve ser baseado no tamanho da lesão. Cistos inferiores a 10 mm, devem ser submetidos a TC/RM a cada 2-3 anos; cistos entre 10-20 mm TC/RM a cada 12 meses por 2 anos e posteriormente alargar o intervalo caso se apresente sem alterações; cistos entre 20-30 mm, EUS a cada 3-6 meses, e de seguida aumentar o intervalo alternando RM com EUS como apropriado, sendo que a cirurgia deve ser ponderada em doentes jovens, aptos, com necessidade de vigilância prolongada; para cistos superiores a 30 mm, é recomendada uma vigilância estreita, alternando entre RM e EUS a cada 3-6 meses, e a cirurgia é fortemente recomendada em sujeitos jovens e aptos^(17, 54).

De acordo com o resultado de um registo multicêntrico, que englobou 620 sujeitos com IPMN, doentes com BD-IPMN de baixo risco (negativos segundo Fukuoka), apresentam uma taxa de progressão maligna mínima. Os autores concluíram que existiam poucas ou nenhuma alterações nas características dos cistos aquando do *follow-up*⁽⁵⁵⁾.

Um estudo recente, que avaliou 286 IPMNs ressecadas, descobriu que, dentre as características preocupantes e estigmas de alto risco de Fukuoka, a medida dos nódulos murais associados aos cistos por EUS pode ser interpretada como um preditor maligno aditivo nos diferentes subtipos de IPMNs⁽³³⁾.

Relativamente ao prognóstico, comparando com o adenocarcinoma ductal sólido convencional, o carcinoma invasivo proveniente de IPMN manifesta melhor prognóstico. Foi citado na literatura que o carcinoma invasivo procedente de IPMN tem uma sobrevivência global aos 5 anos de 34,5%, em oposição aos 12,4% nos casos de adenocarcinoma ductal primitivo⁽⁵³⁾.

- **Carcinoma Invasivo**

O determinante prognóstico mais importante nos doentes com IPMNs é a presença ou não de carcinoma invasivo associado^(6, 11). Tem sido reportado por variados autores um maior potencial de presença de doença invasiva nas MD-IPMNs quando comparadas com as BD-IPMNs^(1, 3, 4, 6, 7).

Existem três variantes histológicas de carcinoma invasivo, as: IPMN carcinoma tubular, usualmente associada com os subtipos gástrico e biliopancreático, IPMN carcinoma coloide encontrada frequentemente no subtipo intestinal e IPMN carcinoma oncocítico que se relaciona com o subtipo oncocítico⁽⁵⁶⁾. Estas variantes histológicas têm implicações no prognóstico. A prevalência do subtipo intestinal é de 18-36% nas MD-IPMNs e 49-63% das BD-IPMNs são do subtipo gástrico. O subtipo biliopancreático corresponde a 7-18% de todas as IPMNs e, por fim, o subtipo oncocítico representa 1-8% de todas as IPMNs⁽²⁴⁾.

O subtipo gástrico raramente se apresenta com carcinoma invasivo, contudo quando um carcinoma se desenvolve este é tipicamente do tipo ductal e tem carácter agressivo. As IPMNs do subtipo intestinal tendem a ser grandes, complexas e propensas a ter carcinoma invasivo e, quando associadas a um carcinoma invasivo, estas são caracteristicamente do tipo coloide, que exhibe uma evolução mais indolente, com nódulos de mucina estromal que contêm aglomerados relativamente escassos de células carcinogêneas⁽⁶⁾. Esta forma de carcinoma invasivo deve ser diferenciada do derrame benigno de mucina no estroma - caso de pseudo-invasão. Nessa situação, o derrame de mucina não contém células neoplásicas e está geralmente associado com uma resposta inflamatória na periferia. Em algumas circunstâncias a distinção entre pseudo-invasão e a verdadeira invasão de carcinoma coloide pode não ser facilmente aparente⁽²²⁾. Assim, apesar de apenas uma pequena percentagem desenvolver carcinoma, o subtipo gástrico apresenta um pior prognóstico que o subtipo intestinal⁽⁴⁾.

O carcinoma invasivo associado às IPMNs do subtipo pancreatobiliar é vulgarmente do tipo tubular, caracterizado por unidades tubulares pequenas a médias infiltradas, separadas por estroma desmoplásico, com todas as particularidades morfológicas do adenocarcinoma intraductal do pâncreas⁽⁶⁾.

Portanto, os carcinomas invasivos do tipo oncocítico e do tipo coloide apresentam um melhor prognóstico quando comparados com o tipo tubular⁽⁴⁾.

V. CONCLUSÃO

A identificação das IPMNs tem aumentado drasticamente nos últimos anos, em relação com o aperfeiçoamento das técnicas de imagem e de amostragem para o estudo da patologia pancreática. Contudo, a heterogeneidade destas lesões e o seu potencial de malignidade tornam a abordagem destas lesões um desafio na prática clínica.

Ao longo dos últimos anos, o conhecimento da biologia molecular das IPMNs tem sofrido enormes avanços. Uma grande quantidade de genes funcionando como oncogenes ou genes supressores de tumor foram identificados no suco pancreático, no sangue ou nas amostras das ressecções pancreáticas, todavia pesquisas adicionais são necessárias de forma a usar esses resultados na prática clínica, a fim de melhor definir a história natural destas doenças e a melhorar a sua abordagem, prevendo de forma mais fidedigna quais as lesões com maior risco de progressão maligna.

Ainda permanece incompleto o conhecimento da etiopatogenia da IPMN e a sua abordagem continua em evolução. O objetivo das *guidelines* atuais e dos dados da literatura é a estratificação do risco exato de forma a discernir entre os IPMN de alto e baixo risco. Posteriormente, é fortemente recomendada a identificação de lesões com estigmas de alto risco e com características suspeitas.

A combinação de diversos marcadores moleculares do fluido pancreático com a informação clínica, a bioquímica e métodos de imagem podem melhorar a classificação e a estratificação do risco dos cistos pancreáticos. Os subtipos histopatológicos das IPMNs providenciam valor prognóstico.

Embora o tratamento de doentes com IPMN seja baseado em diretrizes padronizadas, é importante ressaltar que cada caso é distinto, devido à complexidade, história clínica e familiar, sintomas, morbilidades, risco de cancro pancreático associado e expectativas de cada doente. Por outro lado, as *guidelines* baseiam-se na análise de dados retrospectivos preexistentes, ao invés de dados clínicos robustos e, portanto, existe um substancial viés de seleção.

Não obstante os esforços na melhoria na abordagem destas lesões, ainda persiste o problema do excesso de tratamento, pelo que esforços constantes nesta área devem ser continuados e reforçados. Desta forma, novos estudos devem ser realizados a fim de avaliar a melhor escolha na monitorização, na vigilância e no tratamento das IPMNs.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aronsson L, Andersson R, Ansari D. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas - epidemiology, risk factors, diagnosis, and management. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2017;52(8):803-15.
2. Yamada S, Fujii T, Shimoyama Y, et al. Clinical implication of morphological subtypes in management of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(7):2444-52.
3. Fonseca AL, Kirkwood K, Kim MP, Maitra A, Koay EJ. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Current Understanding and Future Directions for Stratification of Malignancy Risk. *Pancreas*. 2018;47(3):272-9.
4. Pagliari D, Saviano A, Serricchio ML, et al. Uptodate in the assessment and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(12):2858-74.
5. Luttges J. [What's new? The 2010 WHO classification for tumours of the pancreas]. *Der Pathologe*. 2011;32 Suppl 2:332-6.
6. Askan G, Bagci P, Memis B, Basturk O. Intraductal Neoplasms of the Pancreas: An Update. *Turk patoloji dergisi*. 2017;33(2):87-102.
7. Moris M, Wallace MB. Intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystadenomas: current status and recommendations. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2017;109(5):358-67.
8. Goh BK. International guidelines for the management of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(34):9833-7.
9. Kodiatte TA, Burad D, Rymbai ML. Clinicopathological Features of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of Pancreas in a Tertiary Care Center: A 14 Year Retrospective Study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2016;10(8):Ec10-3.
10. Chang YR, Park JK, Jang JY, et al. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine*. 2016;95(51):e5535.
11. Del Chiaro M, Verbeke C. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: reporting clinically relevant features. *Histopathology*. 2017;70(6):850-60.
12. Capurso G, Boccia S, Salvia R, et al. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(6):1003-9.
13. Moris M, Raimondo M, Woodward TA, et al. Risk factors for malignant progression of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015;47(6):495-501.
14. Anand N, Sampath K, Wu BU. Cyst features and risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(8):913-21; quiz e59-60.
15. Kim KW, Park SH, Pyo J, et al. Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Annals of surgery*. 2014;259(1):72-81.
16. Sahora K, Mino-Kenudson M, Brugge W, et al. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms: does cyst size change the tip of the scale? A critical analysis of the revised international consensus guidelines in a large single-institutional series. *Annals of surgery*. 2013;258(3):466-75.
17. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2012;12(3):183-97.

18. Kloppel G, Basturk O, Schlitter AM, Konukiewicz B, Esposito I. Intraductal neoplasms of the pancreas. *Seminars in diagnostic pathology*. 2014;31(6):452-66.
19. Flejou JF. [WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition]. *Annales de pathologie*. 2011;31(5 Suppl):S27-31.
20. Basturk O, Chung SM, Hruban RH, et al. Distinct pathways of pathogenesis of intraductal oncocytic papillary neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2016;469(5):523-32.
21. Reid MD, Stallworth CR, Lewis MM, et al. Cytopathologic diagnosis of oncocytic type intraductal papillary mucinous neoplasm: Criteria and clinical implications of accurate diagnosis. *Cancer cytopathology*. 2016;124(2):122-34.
22. Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T, et al. Pathologic Evaluation and Reporting of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and Other Tumoral Intraepithelial Neoplasms of Pancreatobiliary Tract: Recommendations of Verona Consensus Meeting. *Annals of surgery*. 2016;263(1):162-77.
23. Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(12):1730-41.
24. Farrell JJ, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1303-15.
25. Ravaud S, Laurent V, Jausset F, et al. CT and MR imaging features of fistulas from intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas to adjacent organs: A retrospective study of 423 patients. *European journal of radiology*. 2015;84(11):2080-8.
26. Marchegiani G, Malleo G, D'Haese JG, et al. Association between pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms and extrapancreatic malignancies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(6):1162-9.
27. Roch AM, Rosati CM, Cioffi JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas, one manifestation of a more systemic disease? *American journal of surgery*. 2016;211(3):512-8.
28. Del Chiaro M, Segersvard R, Pozzi Mucelli R, et al. Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(5):1539-44.
29. Castelli F, Bosetti D, Negrelli R, et al. Multifocal branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) of the pancreas: magnetic resonance (MR) imaging pattern and evolution over time. *La Radiologia medica*. 2013;118(6):917-29.
30. Lana S, Vallara M, Bono NE, et al. MRI findings of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs). *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2016;87 Suppl 3:28-33.
31. Efthymiou A, Podas T, Zacharakis E. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(24):7785-93.
32. Takanami K, Hiraide T, Tsuda M, et al. Additional value of FDG PET/CT to contrast-enhanced CT in the differentiation between benign and malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with mural nodules. *Annals of nuclear medicine*. 2011;25(7):501-10.
33. Hirono S, Kawai M, Okada KI, et al. Factors Associated With Invasive Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma of the Pancreas. *JAMA surgery*. 2017;152(3):e165054.
34. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1501-10.
35. Kadayifci A, Atar M, Wang JL, et al. Value of adding GNAS testing to pancreatic cyst fluid KRAS and carcinoembryonic antigen analysis for the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2017;29(1):111-7.

36. DiMaio CJ, Kolb JM, Benias PC, et al. Initial experience with a novel EUS-guided core biopsy needle (SharkCore): results of a large North American multicenter study. *Endoscopy international open*. 2016;4(9):E974-9.
37. Amato E, Molin MD, Mafficini A, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes dissects the molecular profiles of intraductal papillary neoplasms of the pancreas. *The Journal of pathology*. 2014;233(3):217-27.
38. Kuboki Y, Shimizu K, Hatori T, et al. Molecular biomarkers for progression of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas*. 2015;44(2):227-35.
39. Tan MC, Basturk O, Brannon AR, et al. GNAS and KRAS Mutations Define Separate Progression Pathways in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Associated Carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;220(5):845-54.e1.
40. Lee LS, Doyle LA, Houghton J, et al. Differential expression of GNAS and KRAS mutations in pancreatic cysts. *JOP : Journal of the pancreas*. 2014;15(6):581-6.
41. Paini M, Crippa S, Partelli S, et al. Molecular pathology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(29):10008-23.
42. Tanaka M. Thirty years of experience with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: from discovery to international consensus. *Digestion*. 2014;90(4):265-72.
43. Klein F, Denecke T, Faber W, et al. DNA Cytometry for Differentiation Between Low- and Medium-grade Dysplasia in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Anticancer research*. 2017;37(2):735-40.
44. Singh H, McGrath K, Singhi AD. Novel Biomarkers for Pancreatic Cysts. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(7):1796-807.
45. Panic N, Larghi A, Amore R, et al. Single Nucleotide Polymorphisms within the 8Q24 Region are Not Associated with the Risk of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2016;25(3):311-5.
46. Masuda A, Arisaka Y, Hara S, et al. MUC2 expression and prevalence of high-grade dysplasia and invasive carcinoma in mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2013;13(6):583-8.
47. Rooney SL, Shi J. Intraductal Tubulopapillary Neoplasm of the Pancreas: An Update From a Pathologist's Perspective. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016;140(10):1068-73.
48. Daude M, Muscari F, Buscail C, et al. Outcomes of nonresected main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(9):2658-67.
49. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2006;6(1-2):17-32.
50. Goh BK, Tan DM, Ho MM, et al. Utility of the sendai consensus guidelines for branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a systematic review. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2014;18(7):1350-7.
51. Wilson GC, Maithel SK, Bentrem D, et al. Are the Current Guidelines for the Surgical Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas Adequate? A Multi-Institutional Study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;224(4):461-9.
52. Sugimoto M, Elliott IA, Nguyen AH, et al. Assessment of a Revised Management Strategy for Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Involving the Main Pancreatic Duct. *JAMA surgery*. 2017;152(1):e163349.
53. Koh YX, Chok AY, Zheng HL, Tan CS, Goh BK. Systematic review and meta-analysis comparing the surgical outcomes of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms and conventional pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(8):2782-800.

54. Tanaka M. Current best practice and controversies in the follow up of patients with asymptomatic branch duct IPMN of the pancreas. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2016;18(9):709-11.
55. Moris M, Raimondo M, Woodward TA, et al. International Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Registry: Long-Term Results Based on the New Guidelines. *Pancreas*. 2017;46(3):306-10.
56. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, et al. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Annals of surgery*. 2013;258(2):324-30.